

Title	Heterogeneity of colorectal cancers and extraction of discriminator gene signatures for personalized prediction of prognosis
Author(s)	三宅, 正和
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59055
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【98】

氏 名 三 宅 正 和

博士の専攻分野の名称 博 士 (医学)

学 位 記 番 号 第 2 5 1 4 4 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 24 年 3 月 22 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科外科系臨床医学専攻

学 位 論 文 名 Heterogeneity of colorectal cancers and extraction of discriminator gene signatures for personalized prediction of prognosis

(ヒト全遺伝子型 DNA チップを用いた Stage II 大腸癌の根治切除後異時性再発予測)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 森 正樹

(副査)
教 授 土岐祐一郎 教 授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

Stage II 大腸癌 の再発危険度群を臨床病理学的、分子生物学的に予測診断すること。

〔 方法ならびに成績 〕

再発率が約15%であるステージII大腸癌の再発予測をおこなうにあたり、短期間で、均一かつ大規模の症例を収集する必要があったため大阪大学をはじめとする10施設が参加するコンソーシアムを設立し、病理検体および臨床情報を集積した。登録のあったステージII大腸癌のうち3年無再発の331例と遠隔再発した40例を解析対象とし、従来の臨床病理学的手法を用いて再発予測因子があるかを検討したが、統計学的に有意な再発予測因子はなかった。そこでステージII大腸癌61例とステージIII大腸癌68例、計129例のヒト全遺伝子型DNAマイクロアレイによる大腸癌原発巣の遺伝子発現情報を入力し、分子生物学的手法で再発予測が可能かを検討した。ステージII大腸癌の遠隔再発症例が少なくステージII大腸癌のみで解析をおこなった場合、統計学的パワーが不足する可能性があったため再発という共通のイベントに留意してステージIII大腸癌も解析対象に加えた。腫瘍に内在する再発というキャラクターがステージII、IIIで共通かもしれない反面、IIとIIIはまったく異なる可能性もあるため解析の際にはIIとIIIの配分に考慮し、再発予測も別々に行うこととした。遺伝子診断は無作為な2群分割を行い、トレーニングセットにて再発関連遺伝子を選択、判別式を構築し、バリデーションセットにて個々の再発予測をおこなう。1回の解析では偶然性が排除できないことからランダムサンプリングを100回施行し、複数回選択された遺伝子をより再発に関連の深い遺伝子とし予測診断率は100回の平均値と分散で評価した。ステージII大腸癌のみで再発関連遺伝子を選択した際に正診率はもっとも高く、ステージIII大腸癌を遺伝子選択に用いると正診率は下がる傾向があった。また、ステージIIの正診率(約94%)のほうがステージIIIの正診率(約66%)よりも高かった。この結果をふまえてさらに独立した症例群69例において遺伝子診断を行いその有用性の検証をおこなったところ、ステージII大腸癌31例における再発予測群は無再発予測群と比べて有意に予後不良であった。(p=0.0014) 一方、ステージIII大腸癌39例における再発予測群は無再発予測群と予後に有意な差を認めなかった。また、ステージII大腸癌31例において他の臨床病理学的因子も加えて多変量解析をおこなったところ遺伝子診断は独立予後因子であった。ステージII大腸癌の遺伝子診断の正診率は24/31(77.4%),陽性診断率は6/11(54.5%),陰性診断率は18/20(90.0%)であった。

〔 総 括 〕

臨床病理学的診断だけでは予測が難しいStage II大腸癌の再発を遺伝子診断で予測できる可能性が示唆された。今後、デバイスの開発、インフラの整備により臨床への応用が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

従来の臨床病理学的手法では予測が難しい再発率約15%のステージII大腸癌の再発危険度群を同定するため、ステージII大腸癌61例とステージIII大腸癌68例、計129例のヒト全遺伝子型DNAマイクロアレイによる大腸癌原発巣の遺伝子発現情報を入力し、内在する遺伝子発現パターンで再発を予測診断することが可能かを検討した。遺伝子診断はトレーニングセットにて再発関連遺伝子を選択、判別式を構築し、バリデーションセットにて個々の再発予測をおこなう。ステージII大腸癌のみで再発関連遺伝子を選択した際に正診率はもっとも高く、ステージIII大腸癌を遺伝子選択に用いると正診率は下がる傾向にあり、ステージIIの正診率(約94%)のほうがステージIIIの正診率(約66%)よりも高かった。さらに独立した症例群69例において遺伝子診断を行ったところステージII大腸癌では再発予測群が有意に予後不良であった。以上から遺伝子診断でステージII大腸癌の再発を予測できる可能性が示唆され今後の臨床への応用が期待できた。これは学位論文に値する。